

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología



TRABAJO DE FIN DE GRADO

“Productos naturales como candidatos a fármacos en enfermedades neurodegenerativas”

Autor: M. Pilar García del Vello Moreno
D N I: 51118219 – Y

Tutor: M. Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado
Vicedecana de Investigación, Profesorado y Relaciones Internacionales

Junio 2015

Índice

Resumen.....	Pag. 3
Introducción y antecedentes.....	Pag. 4
Objetivos.....	Pag. 4
Metodología.....	Pag. 5
Resultados y discusión	
Mecanismos de neuroprotección.....	Pag. 5
Flavonoides.....	Pag. 6
Terpenos.....	Pag. 11
Saponósidos.....	Pag. 12
Carotenoides.....	Pag. 14
Otros productos vegetales.....	Pag. 15
Productos de origen animal.....	Pag. 17
Conclusiones.....	Pag. 17
Bibliografía.....	Pag. 18

Resumen

El envejecimiento es un proceso irreversible que afecta a las células que forman parte de los seres vivos, las deteriora con el tiempo hasta su muerte. En este envejecimiento influyen tanto los caracteres genéticos como los condicionantes ambientales. Así, este trabajo se centra en el envejecimiento del tejido neuronal ya sea a causa del paso del tiempo, en el caso de enfermedades asociadas a la senectud, o por otras causas.

La prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas se ha convertido en una prioridad en el ámbito sanitario debido a la gran prevalencia de este tipo de patologías. Durante los últimos años, ha habido un enorme progreso en la comprensión de los factores etiológicos que inician el daño neuronal en estas enfermedades.

Los agentes antioxidantes y antiinflamatorios son los mecanismos de acción más comunes de agentes de neuroprotección y anti-envejecimiento. Sin embargo, a pesar de los grandes avances en el conocimiento de los factores causales que desencadenan estas enfermedades neurodegenerativas, hasta la fecha no hay terapias disponibles que beneficien a los pacientes que sufren de estas enfermedades. La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas son de inicio tardío y los pacientes permanecen asintomáticos durante la mayor parte de las fases, por lo que las terapias iniciadas en las etapas avanzadas de la enfermedad tienen un valor limitado para los pacientes. Puede ser posible prevenir o detener la progresión de la enfermedad en gran medida si las terapias comienzan en la etapa inicial de la enfermedad. Tales terapias pueden restaurar la función neuronal, reduciendo o incluso eliminando el factor estresante.

La naturaleza es una fuente inagotable de estos compuestos neuroprotectores. En este trabajo se revisan algunos de los últimos estudios sobre plantas ricas en flavonoides, terpenos, saponósidos y carotenoides, así como otros productos naturales tales como mezclas de plantas o moluscos con propiedades neuroprotectoras.

No cabe duda de que los compuestos que se citan en este estudio poseen gran relevancia en la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, es necesario realizar más estudios tanto preclínicos como clínicos para que su implantación en la terapéutica sea posible.

Introducción y antecedentes

La prevención y tratamiento de la enfermedades neurodegenerativas se ha convertido en una prioridad en el ámbito sanitario debido a la gran prevalencia de este tipo de patologías, siendo una de las principales causas de discapacidad en la actualidad (Tabla 1). Pese a los grandes avances que se han realizado hasta la fecha no existen terapias que supongan una gran mejora en la calidad de vida de los pacientes porque, cuando se realiza el diagnóstico su patología ya se encuentra en estadios avanzados en los que la regeneración neuronal es imposible con los conocimientos actuales. Pese a este hecho desalentador, es posible prevenir o detener la progresión de la enfermedad con multitud de compuestos que la naturaleza nos ofrece y que son el objeto de estudio de este trabajo.

	TODAS las personas con discapacidad	Demencia (incluyendo Alzheimer)	Parkinson	Esclerosis	Ictus	Enfermedad mental	Cardiopatías isquémicas	Artritis reumatoide	Distrofia muscular	Parálisis cerebral	Traumatismo craneoencefálico
Total	3.541,3	142,4	82,3	61,8	182,4	184,2	272,9	805,4	151,8	60,1	42,7
Personas con cuidador(es)	1.515,9	122,5	56,0	36,0	130,4	118,3	143,7	419,6	94,6	50,7	26,3
% sobre total	42,81%	85,97%	68,09%	58,17%	71,49%	64,22%	52,65%	52,10%	62,31%	84,41%	61,54%
Personas con cuidador principal informal	1.291,5	107,4	46,9	31,4	114,3	104,9	122,5	353,1	85,6	45,6	24,0
% sobre total	36,47%	75,38%	56,99%	50,74%	62,65%	56,93%	44,89%	43,84%	56,37%	75,79%	56,32%

Tabla1. Personas que padecían una discapacidad en España el año 2002. Unidades, miles de personas (Oliva et al., 2009).

Objetivos

El objetivo del presente estudio fue la revisión bibliográfica de artículos recientes sobre estudios acerca de productos naturales que pudieran ser candidatos a fármacos en la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas cuya incidencia está aumentando, entre otras razones, por la mayor esperanza de vida de la población actual.

Metodología

Revisión bibliográfica empleando las bases de datos “Pubmed”, “Scopus” y “Springer” para la búsqueda de artículos comprendidos en el periodo 2005-2015, usando como búsqueda general las palabras clave: natural, product y neuroprotection; además, en búsquedas secundarias más específicas las palabras propias de cada grupo de principios activos.

Resultados y discusión

Mecanismos de neuroprotección

Numerosos son los factores que pueden causar daño neuronal y con ello neurodegeneración. Existen diferentes mecanismos a través de los cuales se protege el sistema neuronal siendo el más habitual y en el que se centra este trabajo el mecanismo antioxidante, el cual se puede llevar a cabo mediante diversos sistemas.

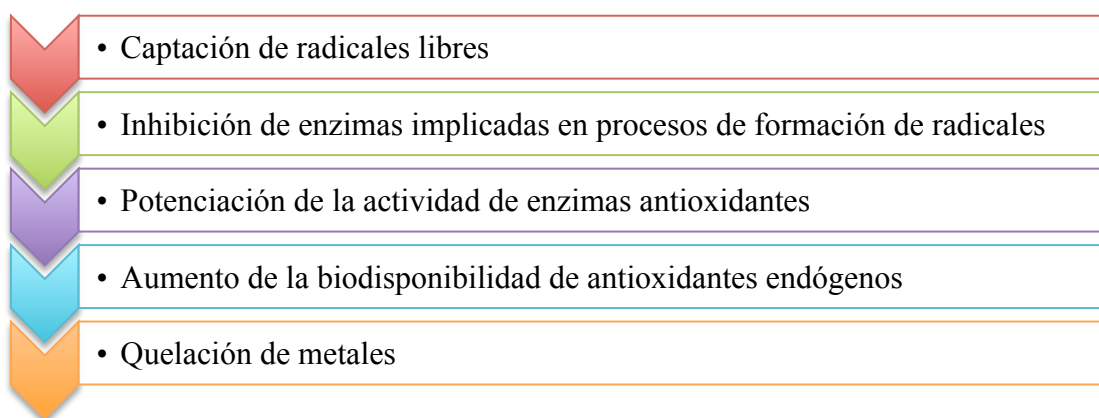


Fig. 1. Mecanismos de acción de los antioxidantes exógenos (Modificado de Pérez Trueba, 2003).

Un radical libre es un especie química muy reactiva por tener un electrón desapareado, que puede reaccionar con componentes celulares produciendo daños como la peroxidación de fosfolípidos de membrana y la fragmentación de cadenas de ADN causando enfermedades degenerativas. Por ello el cuerpo cuenta con diversos mecanismos para estabilizar estas especies tan reactivas a lo cual podemos ayudar incorporando con nuestra dieta o a través de fármacos compuestos que también neutralicen estos compuestos, minimicen su formación o que favorezcan la actividad de los mecanismos corporales implicados en su eliminación.

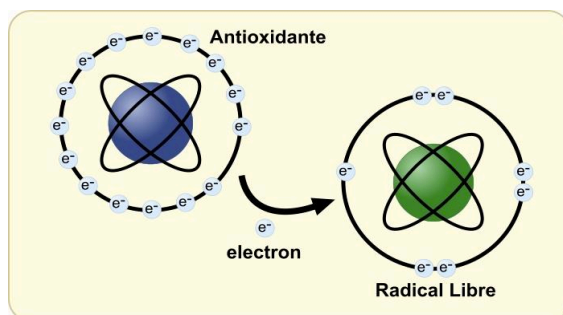


Fig.2. Proceso de donación de un electrón por parte de una molécula antioxidante para así estabilizar el radical libre (<http://blog.hsnstore.com/que-son-antioxidantes>).

Existen además otros muchos mecanismos relacionados con la neuroprotección como por ejemplo aquellos relacionados con la modulación de los procesos inflamatorios y la vasodilatación o los factores neutróficos. Los factores neutróficos o neutrofinas son una familia de proteínas que favorecen la supervivencia de las neuronas, impidiendo así la muerte de las mismas.

Productos naturales candidatos a fármacos

Flavonoides

Los flavonoides son el mayor grupo de fitoquímicos fenólicos y están ampliamente distribuidos en la naturaleza, pudiéndose encontrar en frutas, hojas, semillas y flores. Su gran distribución es debida a la gran variedad de funciones que desempeñan como pigmentantes, productos defensivos e inhibidores del crecimiento. Los flavonoides pueden ser de distintos tipos siendo la estructura básica común:

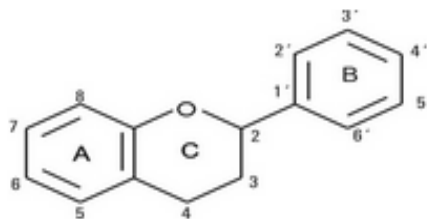


Fig.3. Estructura básica de los flavonoides y sistema de numeración según la nomenclatura química.

Estas sustancias deben consumirse en la dieta humana de forma habitual, ya sea en forma libre o como heterósidos (combinados con un azúcar). Su propiedad principal al ser aportados por la dieta es la antioxidante, aunque también actúan como tónicos venosos y antiinflamatorios. Otra actividad interesante es la presentada por el grupo de las isoflavonas, agonistas parciales del receptor estrogénico, por lo que tienen a su vez cierta actividad anticancerígena (Solanki et al., 2015).

La actividad antioxidante de los flavonoides resulta de la suma de su propiedades como quelantes de hierro y captadores de radicales libres, además su actividad como inhibidores de las oxidasas (enzimas involucradas en los procesos oxidativos), la estimulación de enzimas antioxidantes y el aumento de la biodisponibilidad de antioxidantes endógenos.

Algunas de las oxidasas inhibidas por los flavonoides son: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa, NADPH oxidasa y xantina oxidasa. Estas enzimas en su actividad generan especies reactivas de oxígeno y peróxidos de hidrógeno orgánicos, ambos con propiedades

muy oxidantes y capacidad de dañar células y tejidos, lo que explica que la inhibición de estas enzimas tenga un efecto protector antioxidante. Esta inhibición se lleva a cabo mediante diversos mecanismos que aun deben estudiarse en profundidad. Existen evidencias de que la quercetina y la rutina inhiben la NADPH del sistema citocromo P-450 en los microsomas hepáticos, impidiendo así el metabolismo de gran diversidad de xenobióticos que generan radicales libres por esta vía.

Además de estas, inhiben otras enzimas involucradas directamente en procesos oxidativos como la fosfolipasa A2 a la vez que estimulan otras enzimas con reconocidas propiedades antioxidantes como la catalasa (CAT) y la superóxido dismutasa (SOD) (Pérez Trueba, 2003). De esta forma los flavonoides interfieren en las reacciones de propagación de radicales libres y en la formación del radical en sí.

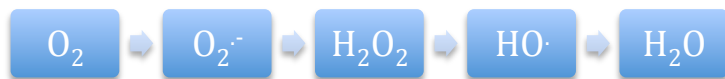


Fig. 4. Mecanismo natural de eliminación de las especies reactivas de oxígeno.

La especie reactiva $O_2^{\cdot-}$ es metabolizada por la enzima SOD dando lugar a H_2O_2 y O_2 . El H_2O_2 es neutralizado por la enzima CAT dando lugar a H_2O y O_2 evitándose así el daño celular.

Al igual que en otros compuestos, la estructura de los flavonoides juega un papel fundamental a la hora de determinar su actividad farmacológica, así los que poseen sustituyentes hidrofílicos en posiciones 3' y 4' en el anillo B tendrán mayor capacidad antioxidante y más aun si además contienen un doble enlace entre los carbonos 2 y 3, un grupo OH libre en la posición 3 y un grupo carbonilo libre en la posición 4, como es el caso de la quercetina (Pérez Trueba, 2003).

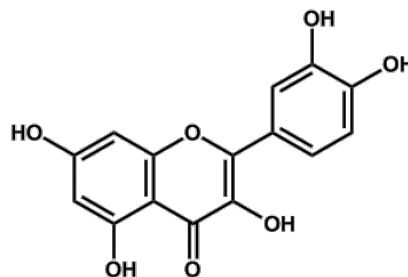


Fig.5. Estructura molecular de la quercetina.

Los flavonoides con un grupo pirogalónico en el anillo B tienen muy buena capacidad como captadores de radicales libres, pero pueden llegar a comportarse como agentes prooxidantes, como en el caso de las antocianidinas, al involucrarse en los procesos de ciclaje REDOX (Pérez Trueba, 2003).

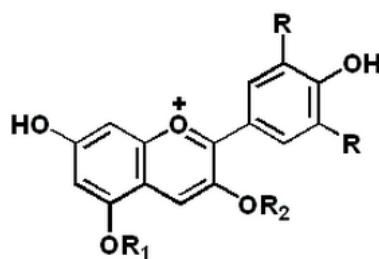


Fig.6. Estructura molecular básica de las antocianidinas donde R_1 y R_2 pueden ser H o azúcares y R pueden ser H u OH.

El mecanismo de acción debido a la quelación de metales es llevado a cabo especialmente sobre el hierro, ya que este catión metálico promueve la formación del radical hidroxilo mediante la reacción de Fenton (Fig.7). Estos metales al involucrarse en reacciones oxidantes dan lugar a la formación de oxiradicales. Por ello, la propiedad quelante de los flavonoides tiene un efecto muy importante sobre la salud al combatir las condiciones de estrés oxidativo que involucran iones de metales de transición. Según recientes estudios (Gutiérrez Guerrero, 2014), los mejores quelantes del ión ferroso son la rutina, quercetina y morina, otros como la catequina o la hesperetina no tienen esta capacidad, no formando complejos con los iones. Merece la pena destacar que debido a los cambios en los potenciales de oxidación que sufren los flavonoides al asociarse con iones metálicos, una vez asociados perderían parte de su capacidad de captar radicales libres.



Fig.7. Reacción de Fenton.

Además de los mecanismos anteriormente citados: la captación de radicales libres, quelar iones metálicos e inhibir enzimas, los flavonoides pueden aumentar la disponibilidad de antioxidantes endógenos, así como la de enzimas antioxidantes, como se pudo observar con los flavonoides aislados de *Solanum melongena* L., que ejercieron una potente actividad antioxidante, elevando de manera significativa los niveles de glutatión y la actividad de la catalasa en ratas (Pérez Trueba, 2003).

Como ya se comentó anteriormente la distribución de flavonoides en la naturaleza es amplia, por lo cual, la elaboración de una lista de especies en las que se pudiera encontrar flavonoides resultaría interminable, así como la elaboración de una lista de plantas medicinales tradicionales con flavonoides. Sin embargo, no son tantas las plantas medicinales sobre las que se haya realizado ensayos para la valoración de su actividad neuroprotectora y menos aun en los que se

demuestre que esta actividad es debida a la acción concreta de algún flavonoide, lo más probable es que en la mayoría de los casos esta acción sea el resultado de la actuación conjunta de diferentes flavonoides con otros compuestos.

Un buen ejemplo es *Rosmarinus officinalis* L., una de las plantas silvestres más empleadas por la medicina tradicional. Esta planta contiene flavonoides, diterpenos y ácidos fenólicos. Sus componentes bioactivos más importantes son el ácido rosmarínico y el ácido cafeico, dos flavonoides. Es difícil encontrar ácido rosmarínico en otras plantas, pero se puede producir a escala industrial en cultivos celulares de *Coleus blumei* Benth. Puede ser una alternativa terapéutica interesante ya que esta molécula se absorbe fácilmente a través del tracto gastrointestinal y a través de la piel y sus efectos neuroprotectores han sido demostrados en diversos modelos de neuroinflamación, neurodegeneración y de neurotoxicidad inducida por químicos y estrés oxidativo (Nabavi et al., 2015). También, los frutos de *Morus alba* L., de los cuales se aislaron un arilbenzofurano prenilado y seis flavonoides. Al analizar su estructura se concluyó que se trataba de artoindonesianina O, isobavachalcona, morachalcona A, quercetina, astragalina, isoquercetina y rutina y se demostró su actividad protectora sobre células del hipotálamo. Destaca especialmente la concentración de artoindonesianina O, morachalcona y rutina (Seo et al., 2014).

Otro ejemplo de plantas con flavonoides son las hojas de caqui, *Diospyros kaki* L., conocido como Shi Ye en chino, que tiene una larga historia en la medicina tradicional china para el tratamiento del ictus isquémico, la angina de pecho, la hemorragia interna, la hipertensión, la aterosclerosis y algunas enfermedades infecciosas. Además, las hojas de caqui podrían ser utilizadas como productos normales de una dieta saludable. Los componentes mayoritarios de las hojas son los flavonoides, aunque también poseen otros muchos compuestos como terpenoides.

Existen estudios científicos sobre extractos y formulaciones que han revelado que existe una gran variedad de actividades farmacológicas (Fig. 8). Probablemente, puedan tener un potencial terapéutico en la prevención y el tratamiento de la arteriosclerosis cerebral, la diabetes y la hipertensión. Además muestran neuroprotección significativa frente a la lesión por isquemia / reperfusión in vivo e in vitro. Se necesitan más investigaciones para identificar los compuestos bioactivos responsables de estos efectos farmacológicos y el mecanismo de acción, además de evaluaciones de seguridad y ensayos clínicos que deben realizarse antes de que se pueda integrar en las prácticas medicinales (Xie et al., 2015).

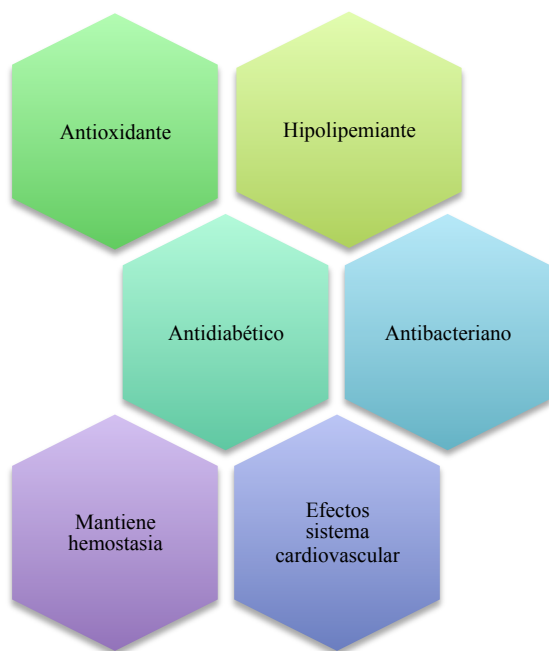


Fig.8. Actividades de extractos obtenidos de las hojas de *Diospyros kaki* L. (Modificado de Xie et al., 2015) junto imagen de frutos y hojas de *Diospyros kaki* L. (<http://www.creatorspalette.com/Ag-Horticulture/Fruit-Trees/Persimmons/Saijo-Persimmon-Diospyros-kaki/i-33FQMbx>).

También merece la pena destacar la presencia de flavonoides en el extracto de *Vitis vitifera* L., presentes en piel, pulpa y semillas, los cuales normalmente se pierden en los procesos industriales de vinificación y producción de zumos (Doshi et al., 2015). Sin embargo si podemos encontrar flavonoides en la cerveza, debido a la utilización de inflorescencias femeninas de lúpulo (*Humulus lupulus* L.), un agente amargo empleado en la industria cervecera. Han sido empleadas en la medicina tradicional, siendo el xantidrol una de sus principales sustancias bioactivas. Además de en medicina, actualmente está en estudio el uso potencial de xantidrol como aditivo alimentario teniendo en cuenta sus muchos efectos biológicos positivos (Liu et al., 2015).

Ya se citó anteriormente la existencia de evidencias sobre el doble papel que pueden desempeñar los flavonoides. Además de antioxidantes, en un consumo abusivo pueden resultar prooxidantes pudiendo producir mutagénesis y genotoxicidad. Algunos de los mecanismos a través por los cuales ejercen sus acciones prooxidantes incluyen la reducción temporal de Cu (II) a Cu (I), la generación de especies reactivas del oxígeno y la afectación de las funciones de los componentes del sistema de defensa antioxidante nuclear glutatión y glutatión-S transferasa (Pérez Trueba, 2003).

En conclusión, los flavonoides son compuestos clave para el desarrollo de una nueva generación de agentes terapéuticos clínicamente eficaces frente a enfermedades neurodegenerativas y su consumo regular se ha asociado a un menor riesgo de padecer estas enfermedades. Además de sus propiedades antioxidantes, estos compuestos polifenólicos exhiben propiedades

neuroprotectoras por su interacción con las vías de señalización celular, seguido de la transcripción y traducción que median la función de las células tanto en condiciones normales como patológicas (Solanki et al., 2015).

Terpenos

Los terpenos son hidrocarburos complejos que se obtienen de los aceites esenciales de muchas plantas. Poseen un esqueleto carbonado formado por la condensación de dos moléculas de isopreno.

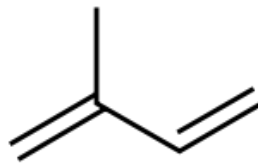


Fig. 9. Estructura química de una molécula de terpeno

De manera similar al caso anterior, los terpenos son moléculas captadoras de radicales libres, esto les confiere propiedades antioxidantes y neuroprotectoras. Como se ha demostrado en diversos estudios, un pretratamiento con terpenos antes de la inducción de estrés oxidativo, incrementa de manera significativa la viabilidad celular. También los diterpenos mostraron capacidades similares en el mismo estudio (González-Burgos et al., 2010).

Se ha sugerido que los diterpenos aislados de *Sideritis spp.*: andalusol, conchitriol y sidol podrían ejercer un efecto beneficioso en la prevención y tratamiento de aquellas enfermedades neurodegenerativas asociadas al estrés oxidativo (González-Burgos et al., 2010). Además se está evaluando la capacidad neuroprotectora de los terpenos de otras muchas especies como en los extractos metanólicos de *Acalypha diversifolia* Jacq. y *Alchornea calophylla* Willd., especies de la flora Colombiana, sobre el modelo experimental invivo *Drosophila melanogaster* demostrando que inhibe el deterioro locomotor tras una exposición a rotenona (Pedraza Ortiz, 2014).

Sin duda, el ejemplo más conocido de planta neuroprotectora es *Ginkgo biloba* L., esta planta dioica de origen asiático posee en sus hojas gran variedad de compuestos que participan en su actividad neuroprotectora. De todos estos compuestos los terpenos representan un 6%, entre ellos se encuentran los diterpenos o ginkgólidos, que son vasodilatadores cerebrales y una lactona terpénica llamada bilobalida. El empleo del extracto de *Ginkgo biloba* posee numerosas actividades farmacológicas (Fig. 10).



Fig. 10. Actividad farmacológica del extracto obtenido de las hojas de *Ginkgo biloba* (Modificado de Pedraza Ortiz, 2014) e imagen de hojas de *Ginkgo biloba* (<https://permian.wordpress.com/2007/02/16/ginkgo-biloba/>).

Saponósidos

Las saponinas son glucósidos de terpenoide o agliconas esteroideas. Poseen gran diversidad de actividades biológicas lo que se atribuye a sus diferentes estructuras químicas.

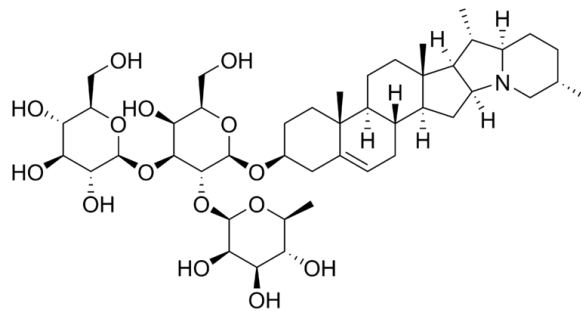


Fig. 11. Estructura química de una molécula de saponina.

La evidencia acumulada sugiere que las saponinas tienen efectos neuroprotectores significativos sobre la atenuación de los trastornos del sistema nervioso central, sin embargo, la comprensión de los mecanismos subyacentes a los efectos observados sigue siendo incompleta. Destacan, de entre los mecanismos propuestos para su función neuroprotectora:

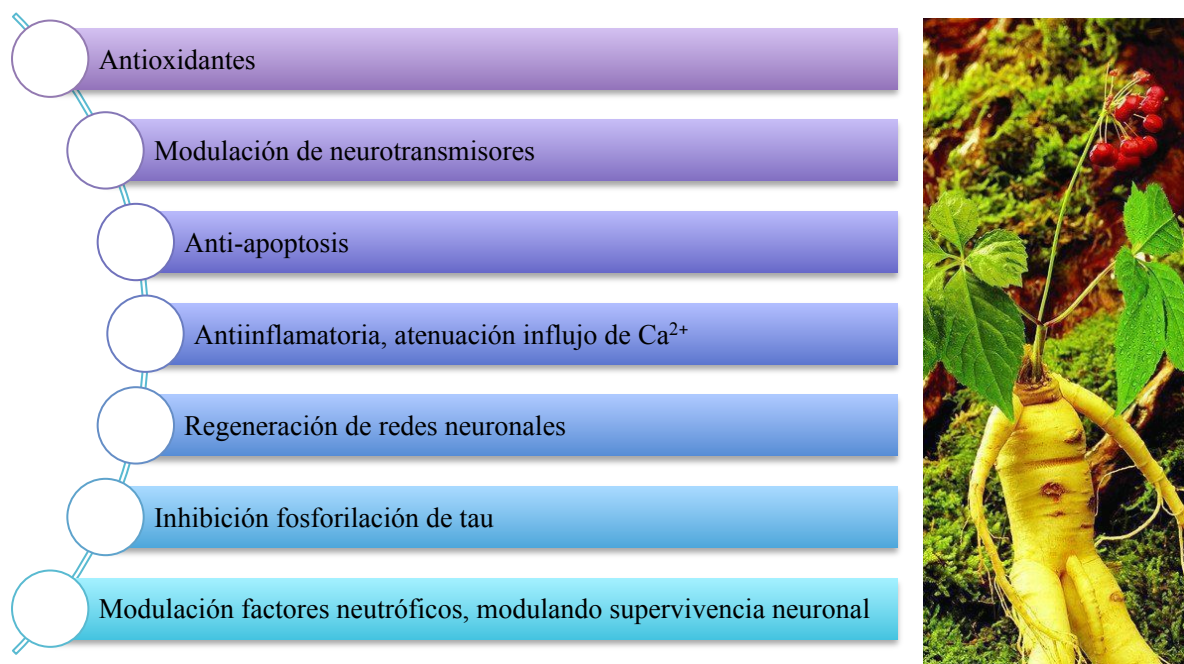


Fig. 12. Mecanismos neuroprotectores de las saponinas (Modificado de Aijing et al., 2014) e imagen de *Panax ginseng* C. A. Meyer (http://es.aliexpress.com/store/product/Panax-Ginseng-Seeds-Traditional-Chinese-Medicine-Potted-Plant-Original-Packed-Free-shipping/315621_671182775.html).

El hidrolizado de saponinas mejora claramente los déficits cognitivos y pese a que su potencial individual sigue sin conocerse, el estudio realizado por investigadores chinos en 2015 dejó patente los efectos neuroprotectores de las saponinas, y en concreto de la tenuifolina y la fallasaponina A, en el hipocampo, especialmente relevante en la enfermedad de Alzheimer que se asocia con el daño a las neuronas de esta zona (Liu et al., 2015). Además múltiples evidencias científicas reflejan que las saponinas promueven la neurogénesis, refuerzan el tono de monoaminérgico y mejoran los factores neurotróficos, teniendo por ello un efecto antidepresivo por lo que sería importante su inclusión en la formulación de fármacos antidepresivos, aunque esta actividad en concreto necesita estudios a nivel clínico (Abbas et al., 2015).

Existen muchas especies vegetales de todo el mundo con saponósidos sobre las que se han realizado ensayos, demostrándose otra vez el papel neuroprotector de este compuesto como en el caso de *Bacopa monnieri* L., originaria de Vietnam (Le et al., 2015) o el caso de los tubérculos de *Dioscorea zingiberensis* L., presente en gran variedad de climas (Zhang et al., 2014).

Cuando hablamos de saponósidos no debemos olvidar nombrar el popular *Panax ginseng* C. A. Meyer, una de las plantas más usadas en el mundo, cuyas raíces contienen principios activos tipo saponinas triterpénicas: los panaxósidos o ginsenósidos en un 2-3%. Estos derivan de tres geninas triterpénicas, dos de ellas tetracíclicas el protopanaxadiol y protopanaxatrid y una pentacíclica, el ácido oleanoico. Estos compuestos confieren al ginseng acción como

efecto neuroprotector frente a la lesión isquémica cerebral transitoria. Lo que podría estar asociado con su propiedad antioxidante (Sun et al., 2014).

Se pueden encontrar carotenoides como responsables de la coloración de gran número de especies vegetales y animales como la zanahoria (*Daucus carota* L.), la naranja (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck), el tomate (*Solanum lycopersicum* L.), el salmón (género *Salmo* L.) y la yema del huevo (Meléndez-Martínez et al., 2014).

Otros productos vegetales

Dentro del grupo de los sikimatos destaca el resveratrol, un polifenol derivado del estilbeno que se encuentra principalmente en el fruto y el vino tinto de *Vitis vinifera* L. que ha demostrado ser un mimético de la restricción calórica a través de la activación de la sirtuina (enzima desacetilasa que regula la expresión de ciertos genes). El resveratrol aumenta la tasa metabólica, la sensibilidad a insulina, la biogénesis mitocondrial, la resistencia física y reduce la acumulación de grasas aumentando por ello la longevidad. Además, el resveratrol puede ser un fármaco efectivo en la prevención de la neurodegeneración que sobreviene con la edad y mejorar los déficits cognitivos y los marcadores neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo existen evidencias de que exacerba la patología amiloide en algunos modelos experimentales (Porquet, 2014).

Otra planta conocida por su gran contenido en polifenoles es el té o *Camellia sinensis* (L.) Kuntze que ha demostrado proteger las neuronas en diversos modelos. Un estudio llevado a cabo por científicos chinos ha demostrado que la administración de polifenoles del té alivia las deficiencias motoras y la lesión neuronal dopaminérgica en la sustancia nigra en monos con enfermedad de Parkinson, lo que indica una asociación entre protección contra los déficits motores y la preservación de las neuronas dopaminérgicas. También muestran una inhibición significativa de la acumulación inducida del neurotóxico α -sinucleína, en el cuerpo estriado y otras regiones del cerebro, lo que puede contribuir a la neuroprotección y la mejora de la función motora. Este estudio proporcionó la primera evidencia de que los polifenoles del té pueden aliviar los trastornos motores, la lesión neuronal dopaminérgica y la agregación de α -syn en primates no humanos (Chen et al., 2015).

Además de la administración de plantas de manera individual, existen muchos ejemplos en la medicina tradicional de fórmulas vegetales complejas, en las que se combinan multitud de plantas diferentes. Estas mezclas han sido poco estudiadas por lo que no existen muchos ejemplos en la bibliografía de evidencias de sus propiedades. El Yeoldahanso es una fórmula a base de hierbas de la tradición coreana que contiene una mezcla de diez especies vegetales:



Fig. 14. Especies vegetales que componen la esencia modificada de Yeoldahanso (Modificado de Nayoung et al., 2011).

Se ha utilizado tradicionalmente para tratar la amnesia, la hipocondría y la demencia y, además, recientes estudios exploraron la posibilidad de que se pueda emplear en la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, especialmente en la enfermedad de Parkinson. Esta actividad neuroprotectora parece ser debida a una mejora en la actividad autofágica (Nayoung et al., 2011).

Existe otra fórmula proveniente de la tradición coreana que parece tener efectos frente a la enfermedad de Parkinson, la esencia modificada de Chungsimyeolda, que lleva siglos utilizándose para el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares como el derrame cerebral, los estudios sobre esta comenzaron al concluir los ensayos sobre la esencia modificada de Yeoldahanso y demostrarse se efecto neuroprotector.

Durante el estudio se verificó la actividad neuroprotectora además de su actividad como inductor de la autofagia lo que le confiere propiedades antiparkinsonianas. Los estudios se realizaron sobre células PC12, una línea celular que detiene su división y se diferencia al ser tratada con factor de crecimiento nervioso, siendo así un buen modelo de diferenciación de células nerviosas. Los resultados indicaron que la esencia de Chungsimyeolda protege a las células PC12 contra los efectos de neurotóxicos en un modelo in vitro. Este efecto está parcialmente mediado por un aumento de la autofagia asociada con el aumento de la degradación de las proteínas agregadas. Se sugiere así que la esencia modificada de Chungsimyeolda puede ser un fármaco candidato atractivo para inducir la autofagia y, por lo tanto, una estrategia prometedora para prevenir enfermedades asociadas con proteínas mal plegadas / agregados de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (Nayoung et al., 2015).

Productos de origen animal

Existen otros ejemplos de compuestos neuroprotectores en el mundo animal, como es el caso de los esteroides antioxidantes de Mytilidae. Mytilidae es una familia de bivalvos popularmente conocida como mejillones. Estos animales poseen una fracción de esteroides activa que al ser purificada da lugar a cuatro compuestos de esteroles: el colesterol, el brasicasterol, el crinosterol y el 24-metilcolesterol. Estos compuestos mostraron una actividad anti-envejecimiento similar. Particularmente se realizaron ensayos sobre el compuesto más abundante, el colesterol, los cuales indicaron que aumentaba la tasa de supervivencia de la levadura K6001 bajo estrés oxidativo y disminuía los niveles de las especies reactivas de oxígeno y de malonaldehído. Estos resultados demuestran que el colesterol ejerce efectos anti-envejecimiento a través de la prevención antioxidante. Sobre la base de la conexión entre la neuroprotección y anti-envejecimiento, se realizaron experimentos neuroprotectores en células PC12. Se emplearon inductores de estrés oxidativo y los resultados mostraron que el colesterol y la fracción de esteroides protegían a las células PC12 de la lesión inducida. Además, estas sustancias expuestas al factor de crecimiento nervioso confirmaron de nuevo su función neuroprotectora. Ahora la investigación debe continuar con ensayos en animales para confirmar todos estos hallazgos (Yujuan et al., 2014).

Conclusiones

En conclusión existen multitud de compuestos en la naturaleza, tanto en productos vegetales como animales, con propiedades para el tratamiento de la neurodegeneración muy variadas.

Además de las actividades de flavonoides, terpenos, saponósidos y los carotenoides presentados en la figura 15, merece la pena destacar la actividad de los sikimatos, especialmente el resveratrol presente en la uva de *Vitis vinifera* L. con capacidad de aumentar la tasa metabólica, la sensibilidad a insulina, la biogénesis mitocondrial y la resistencia física y producir una disminución en la acumulación de grasas. Aunque menos estudiadas, también son merecedoras de mención las mezclas de plantas y los esteroides animales por su gran potencial terapéutico.

Existen grandes evidencias que demuestran el papel neuroprotector de los productos naturales anteriormente citados. Sin embargo, antes de poder implantar su uso en la terapéutica actual será necesario realizar más estudios pre-clínicos y ensayos clínicos que avalen que los perfiles de eficacia y seguridad hacen de estos productos una alternativa conveniente para los pacientes, clínicamente relevante y estadísticamente significativa.

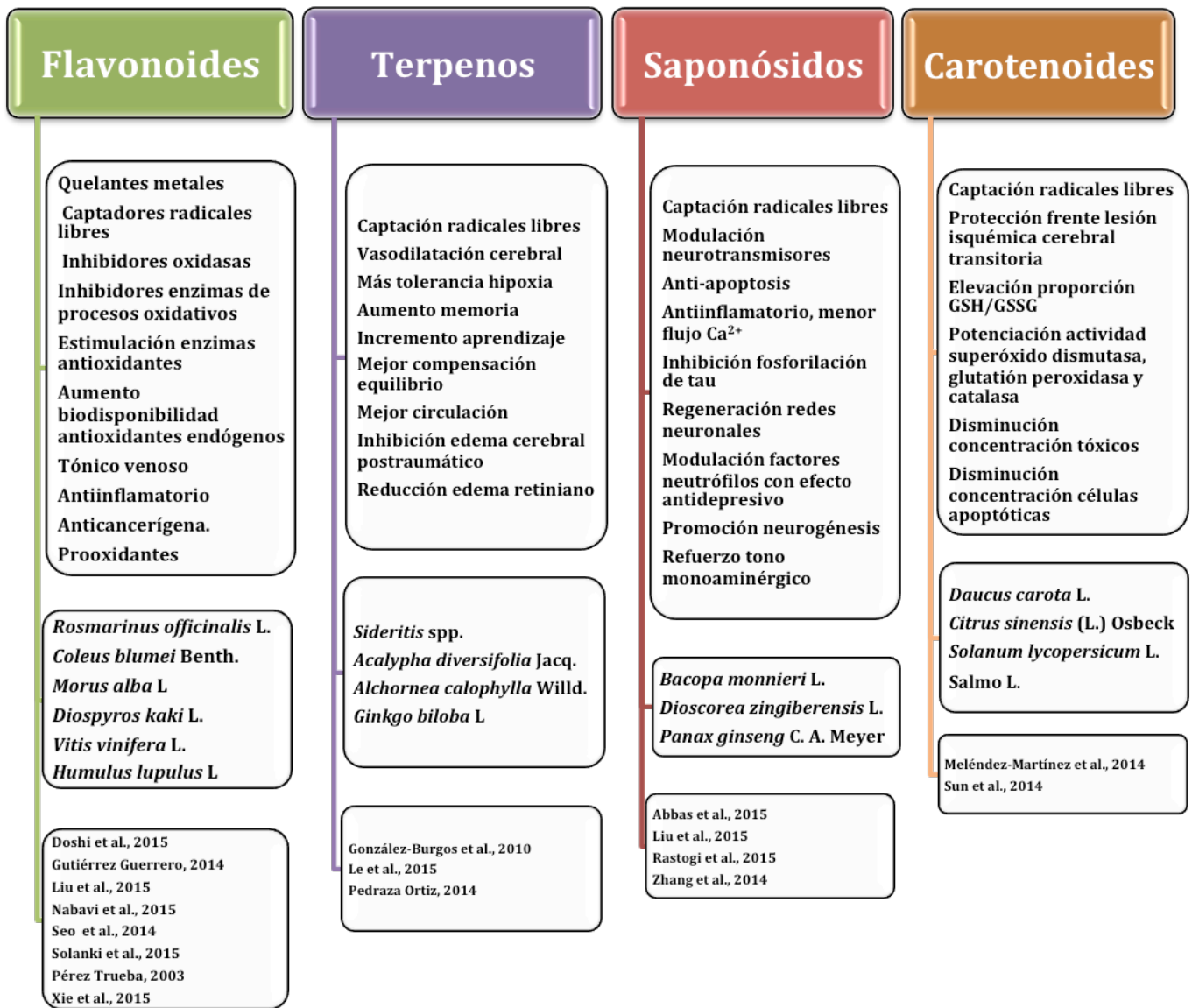


Fig. 15. Figura resumen de las actividades de productos naturales, ejemplos de plantas que contienen esos principios activos y las referencias de las que se obtuvo esa información.

Pese al largo camino que aun queda por recorrer, la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas se presenta como una realidad alcanzable que supondrá un enorme progreso para la mejora de la calidad de vida de acuerdo con el aumento de la esperanza de vida.

Bibliografía

Abbas G., Rauf K., Mahmood W. Saponins: the phytochemical with an emerging potential for curing clinical depression. *Nat Prod Res* 2015.

Aijing S., Xianxiang X., Junsheng L., Xiuling C., Ruian X. Neuroprotection by Saponins. *Phytotherapy research* Nov 2014.

Chen M., Wang T., Yue F., Li X., Wang O., Li Y., Chan P., Yu S. Tea polyphenols alleviate motor impairments, dopaminergic neuronal injury, and cerebral α -synuclein aggregation in MPTP-intoxicated parkinsonian monkeys. *Neuroscience* Feb 2015.

Doshi P., Adsule P., banerjee K., Oulkar D. Phenolic compounds, antioxidant activity and insulinotropic effect of extracts prepared from grape (*Vitis vinifera* L.) byproducts. *J Food Sci Technol* Jan 2015.

González-Burgos E., Palomino O.M., Carretero Accame M.E., Gómez-Serranillos M.P. Neuroprotección mediada por diterpenos aislados de *Sideritis* spp. frente al estrés oxidativo en astrocitos. Universidad de Granada 2010.

Gutiérrez Guerrero M. C. Estudio del efecto de las propiedades quelantes de los flavonoides sobre su capacidad antioxidante total. Tesis de la Universidad Autónoma de Querétaro, México 2014.

Jordán J. Avances en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. *Ámbito Farmacéutico*, volumen 22, nº 3. Universidad de Castilla la Mancha Mar 2003.

Koczurkiewicz O., Podolak I., Skrzeczyńska-Moncznik J., Sarna M., Wójcik K.A., Rayszawy D., Galanty A., Lasota S., Madeja Z., Czyz J., Michalik M. Triterpene saponosides from *Lysimachia ciliata* differentially attenuate invasive potential of prostate cancer cells. Oct 2013.

Le X.T., Nauvet Pham H.T., Van Nguyen T., Minh Nguyen K., Tanaka K., Fujiwara H., Matsumoto K. Protective effects of *Bacopa monnieri* on ischemia-induced cognitive deficits in mice: The possible contribution of bacopaside I and underlying mechanism. *J. Ethnopharmacol* Feb 2015.

Liu M., Hansen P.E., Wang G., Qui L., Dong J., Yin H., Quian Z., Yang M., Miao J. Pharmacological Profile of Xanthohumol, a Prenylated Flavonoid from Hops (*Humulus lupulus*). *Molecules* Jan 2015.

Liu Y.M., Li Z.Y., Hu H., Xu S.P., Chang Q., Liao Y.H., Pan R.L., Liu X.M. Tenuifolin, a secondary saponin from hydrolysates of polygalasaponins, counteracts the neurotoxicity induced by A β 25-35 peptides in vitro and in vivo. *Pharmacol Biochem Behav* Jan 2015.

Meléndez-Martínez A.J., Vicario I. M., Heredia F. J. Importancia nutricional de los pigmentos carotenoides. *Archivos Latinoamericanos de nutrición. Área de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. España* 2014.

Nabavi S.F., Tenore G.C., Daglia M., Tundis R., Loizzo M.R., Nabavi S.M. The Cellular Protective Effects of Rosmarinic Acid: from Bench to Bedside. *Curr Neurovasc Res*. Jan 2015.

Nayoung B., Sungkwon C., Hee Ju K., Jin W.C., Hyungun O., Mig-Yao G., Myung Sook O., Hyun Ok Y. Neuroprotective effect of modified Chungsimyeolda-tang, a traditional Korean herbal formula, via autophagy induction in models of Parkinson's disease. *Journal of Ethnopharmacology*. Jan 2015.

Nayoung B., Taekwon A., Sungkwon C., Myung Sook O., Hyeonseok K., Jyungun O., Gunhyuk P., Hyun Ok Y. The neuroprotective effect of modified yeoldahanso-tang via autophagy enhancement in models of Parkinson's disease. *Journal of Ethnopharmacology* Volume 134, Issue 2, 24 Mar 201.

Oliva Moreno J., Osuna Guerrero R. Los costes de los cuidados informales en España. *Presupuesto y Gasto Público* 56/2009: 163-181 Secretaría General de presupuestos y Gastos 2009, Instituto de Estudios Fiscales 2009.

Pedraza Ortiz, L. M. Evaluación del efecto neuroprotector de los extractos metanólicos de *Acalypha diversifolia* y *Alchornea calophylla* Euphorbiaceae contra la toxicidad inducida por rotenona en *Drosophila melanogaster drosophilidae*. Universidad Tecnológica de Pereira 2014.

Pérez Trueba G. Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. *Revista Cubana Investigación Biomédica* v.22 n.1 Ciudad de la Habana 2003.

Porquet Costa D. Efecto del resveratrol en modelos murinos de envejecimiento y enfermedad de Alzheimer. Tesis doctorales online Universidad de Barcelona 2014.

Rastogi V, Santiago-Moreno J, Doré S. Ginseng: a promising neuroprotective strategy in stroke. *Front Cell Neurosci* Jan 2015.

Seo K.H., Lee D.Y., Jeong R.H., Lee D.S., Kim Y.E., Hong E.K., Kim Y.C., Baek N.I. Neuroprotective Effect of Prenylated Arylbenzofuran and Flavonoids from *Morus alba* fruits on Glutamate-Induced Oxidative Injury in HT22 Hippocampal Cells. *J Med Food* Dec 2014.

Solanki I., Parihat P., Mansuri M.L., Parihar M.S. Flavonoid-Based Therapies in the Early Management of Neurodegenerative Diseases. *Advances in Nutrition* 2015.

Sun Y.X., Liu T., Dai X.L., Zheng Q.S., Hui B.D., Jiang Z.F. Treatment with lutein provides neuroprotection in mice subjected to transient cerebral ischemia. *J. Asian Nat Prod Res.* 2014.

Xie C., Xie Z., Xu X., Yang D. Persimmon (*Diospyros kaki* L.) leaves: A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties. *Ethnopharmacol* Jan 2015.

Yujuan S., Yanfeu L., Xueli C., Lan X., Juanhua Q. Sterols from *Mytilidae* show Anti-Aging and Neuroprotective Effects via Anti-Oxidative Activity. *Int J Mol Sci.* Dec 2014.

Zhang X.X., Chen L., Liu J.L., Ito Y., He J., Sun W.J. Neuroprotection of total steroid saponins from *Dioscorea zingiberensis* against transient focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via anti-inflammatory and antiapoptotic effects. *Planta Med* Nov 2014.